

Journal für
**Gastroenterologische und
Hepatologische Erkrankungen**

Fachzeitschrift für Erkrankungen des Verdauungstraktes

**Behandlung der gastroösophagealen
Refluxerkrankung (GERD) in
Österreich: Das**

LIFE-Beobachtungsprogramm

Schreiber F, Rosen H

*Journal für Gastroenterologische
und Hepatologische Erkrankungen*

2009; 7 (4), 18-24

Österreichische Gesellschaft
für Gastroenterologie und
Hepatology

www.oeggh.at



ÖGGH

Österreichische Gesellschaft
für Chirurgische Onkologie

www.aco-asso.at

acoasso
Österreichische Gesellschaft für Chirurgische Onkologie
Austrian Society of Surgical Oncology

Homepage:

**[www.kup.at/
gastroenterologie](http://www.kup.at/gastroenterologie)**

**Online-Datenbank mit
Autoren- und Stichwortsuche**

Indexed in EMBASE/Compendex, Geobase
and Scopus

www.kup.at/gastroenterologie

Member of the 

Krause & Pachernegg GmbH · VERLAG für MEDIZIN und WIRTSCHAFT · A-3003 Gablitz

P.b.b. 032035263M, Verlagspostamt: 3002 Purkersdorf, Erscheinungsort: 3003 Gablitz

Behandlung der gastroösophagealen Refluxerkrankung (GERD) in Österreich: Das LIFE-Beobachtungsprogramm

F. Schreiber¹, H. Rosen²

Kurzfassung: Die gastroösophageale Refluxerkrankung (GERD) ist eine chronische Erkrankung, die eine erhebliche Einschränkung der Lebensqualität zur Folge hat. Ziel des „LIFE“-Programms war es, die Beeinträchtigung von Refluxpatienten durch ihre Symptome aufzuzeigen und zu untersuchen, inwieweit eine säuresuppressive Therapie die Symptomatik verbessern kann.

Methodik: Das „LIFE“-Programm ist eine Anwendungsbeobachtung nach dem österreichischen Arzneimittelgesetz §2a (3). Dies entspricht einer prospektiven, offenen, multizentrischen, nicht-interventionellen Studie. Das Beobachtungsprogramm, an dem sich 85 Zentren beteiligten, umfasste 632 Patienten mit neu aufgetretenen, typischen Refluxsymptomen und bestand aus Einschlussuntersuchung (Visite 1), Zwischenuntersuchung nach 2–3 Wochen (Visite 2) und Abschlussuntersuchung nach ca. 6–8 Wochen (Visite 3). Die Beurteilung der Symptomatik erfolgte mittels GERD Impact Scale (GIS). Die Therapie umfasste fast ausschließlich Protonenpumpenhemmer (PPI), zumeist Esomeprazol (95,1 %), sowie in geringem Maße H₂-Rezeptorantagonisten (< 1 %). Die Therapie, die vor Einschluss in die Anwendungsbeobachtung initiiert worden war, konnte frei gewählt und modifiziert werden.

Ergebnisse: Der mittels GIS erhobene sehr hohe Patientenanteil von 92,6 % des Gesamtkollektivs (n = 632) mit mäßiger bis sehr schlechter Säurekontrolle konnte über den Beobachtungszeitraum signifikant auf 5,4 % gesenkt werden (p < 0,001). Unter Esomeprazol (n = 601) fand sich bei Visite 2 eine signifikante Verbesserung der Säurekontrolle gegenüber der Einschlussuntersuchung (p < 0,05;

66,7 vs. 7,2 % sehr gut/gut; 12,3 vs. 74,5 % schlecht/sehr schlecht; mäßig 21,0 vs. 18,3 %), die bis zur Abschlussuntersuchung noch weiter optimiert werden konnte (p < 0,05 vs. Zwischenuntersuchung, p < 0,001 vs. Einschlussuntersuchung): Bei nahezu 95 % der Patienten unter Esomeprazol zeigte sich eine sehr gute bis gute Säurekontrolle, ein mäßiges Ergebnis war nur mehr bei 3,5 % zu verzeichnen, der Anteil jener mit schlechter Säurekontrolle konnte auf 1,7 % vermindert werden. Bei 4 Patienten wurden Nebenwirkungen dokumentiert, wobei keine davon als schwerwiegend einzustufen war.

Schlussfolgerung: Die Behandlung mit PPIs stellt eine effektive und gut verträgliche therapeutische Strategie zur Säuresuppression im Rahmen säurebedingter Refluxerkrankungen dar.

Abstract: Treatment of Gastroesophageal Reflux Disease (GERD) in Austria: LIFE Observational Program. Gastroesophageal reflux disease (GERD) is a chronic disease causing a substantial reduction in the quality of life. The goal of the “LIFE” patient observational program was to demonstrate the restrictions that GERD patients experience in everyday life and to show to what degree its symptoms impair patients’ lives, as well as to determine how well an effective acid suppression medication might improve the symptoms.

Method: The “LIFE” patient observational program is a user observation according to the Austrian Medicinal Act §2a (3) which corresponds to a prospective, open, multi-center, non-interventional study. The observational program, in which 85 centers participated, included 632 patients with

newly occurring typical reflux symptoms and entailed an inclusion examination (Visit 1), an intermediate examination (Visit 2), and a final examination after about 6–8 weeks (Visit 3). The symptoms were graded using the GERD Impact Scale (GIS). More than 99 % of the therapeutic medications used were proton pump inhibitors (PPI), mostly esomeprazole (95.1 %), and only a few (< 1 %) were H₂-receptor antagonists. It was possible to freely choose and combine the therapeutic management, which was initiated before participating in the user observation.

Results: A very high percentage of the 632 patients with moderate to very poor acid control (92.6 %) as reflected by the results of GIS, was reduced to 5.4 % of the total collective during the period of observation (p < 0.001). At the intermediate examination, acid control in those patients taking esomeprazole (n = 601) was significantly improved compared to the inclusion visit (p < 0.05; 66.7 vs 7.2 % very good/good; 12.3 vs 74.5 % poor/very poor; moderate 21.0 vs 18.3 %) and had improved even further by the final examination (p < 0.05 vs intermediate examination, p < 0.001 vs initial examination). Almost 95 % of the patients taking esomeprazole showed good to very good acid control, 3.5 % showed moderate acid control, and those with poor acid control could be reduced to 1.7 %. In the course of the study, a total of 4 patients experienced adverse events, none of these were considered serious.

Conclusion: Treatment with PPI is an effective and well-tolerated therapeutic strategy for acid control for acid-related reflux diseases. **J Gastroenterol Hepatol Erkr 2009; 7 (4): 18–24.**

■ Einleitung

Die gastroösophageale Refluxerkrankung (GERD) ist eine häufig auftretende chronische Erkrankung, die aus dem Rückfluss von Mageninhalt in die Speiseröhre resultiert. Das Spektrum der Refluxkrankheit ist breit und reicht von symptomatischer GERD über Hämorrhagien und Strikturen bis zum Barrett-Ösophagus und in seltenen Fällen zur Entstehung von Dysplasien bis hin zur Entwicklung zum Adenokarzinom. Hauptsymptome sind Sodbrennen und saures Aufstoßen, wobei hinsichtlich der Häufigkeit von GERD-assoziierten Symp-

tomen deutliche Schwankungen vorliegen. Die Prävalenz von zumindest wöchentlichem Sodbrennen oder saurem Aufstoßen wird in westlichen Ländern auf 10–20 % geschätzt [1].

GERD beeinträchtigt die körperliche Aktivität, erschwert soziale Kontakte, ist zudem schlafstörend und verringert die Arbeitsleistung [2–4]. Ihre Auswirkungen sind vorwiegend von der Frequenz bzw. dem Schweregrad der Symptome abhängig, oft ungeachtet einer gleichzeitig vorliegenden Ösophagitis [5–7]. Insgesamt ist der Einfluss der gastroösophagealen Refluxerkrankung auf das Leben der Patienten mit jenem von schwerwiegenden Erkrankungen wie rheumatoider Arthritis oder Asthma vergleichbar [4]. Die erhebliche Einschränkung der Alltagsaktivitäten ist bei Refluxsymptomen neben der Angst vor einer schwerwiegenden Erkrankung bzw. Unzufriedenheit mit der Behandlung der häufigste Grund für die Konsultation eines Arztes [8–11]. In Hinblick auf eine bestehende Diagnose muss die Wirksamkeit des pharmakologischen Managements ebenso evaluiert werden wie eine eventuelle

Aus der ¹Klinischen Abteilung für Gastroenterologie und Hepatologie, Univ.-Klinik für Innere Medizin, Medizinische Universität Graz und ²der Praxis Prof. Rosen, Tulln

Korrespondenzadresse: Univ.-Prof. Dr. med. univ. Florian Schreiber, Klin. Abteilung für Gastroenterologie und Hepatologie, Univ.-Klinik für Innere Medizin, Medizinische Universität Graz; E-Mail: florian.schreiber@medunigraz.at

Dosissteigerung respektive Absetzen aufgrund der Symptomverbesserung.

Da GERD-Patienten die Auswirkungen ihrer Erkrankung oftmals still und als gegeben hinnehmen, ist es für den behandelnden Arzt schwierig, die Symptombelastung des Patienten exakt einzuschätzen. Ein hilfreiches Instrument zur Einschätzung der Symptombelastung von GERD-Patienten stellt die kurze und selbsterklärende GERD-Beeinträchtigungsskala (GIS) dar, die in einer klinischen Studie an GERD-Patienten validiert wurde [12]: Für 77% der an dieser Studie teilnehmenden Ärzte stellt die GIS eine nützliche Informationsquelle dar, welche die therapeutische Entscheidung und Vorgehensweise wesentlich zu erleichtern vermag. Die GIS umfasst neben einer genauen Erhebung der Beschwerden auch den Einfluss der Erkrankung auf das Alltagsleben (Schlaf, Berufs- und Sozialleben, Essverhalten) sowie die Einnahme rezeptfreier GERD-Medikamente.

Für die Behandlung der gastroösophagealen Refluxerkrankung stehen neben der Substanzgruppe der H₂-Antagonisten (Ranitidin, Famotidin) Protonenpumpenhemmer (PPI) (Esomeprazol, Lansoprazol, Omeprazol, Pantoprazol, Rabeprazol) zur Verfügung, durch die eine rasche Schmerz- und Symptomlinderung zu erreichen ist. PPI stellen die Mittel der Wahl für sämtliche säureassoziierten Erkrankungen dar und gelangen bei allen Formen der gastroösophagealen Refluxerkrankung, in der Prävention, Heilung und Rezidivprophylaxe NSAR-induzierter Ulzera/Ulzerakomplikationen, zur H. pylori-Eradikation sowie bei Zollinger-Ellison-Syndrom zur breiten Anwendung. Neue PPI wie Esomeprazol sind in der klinischen Praxis daher gegenwärtig die First-line-Therapie in der Behandlung von GERD [13], nicht zuletzt auch aufgrund der gezeigten Kosteneffektivität verglichen mit endoskopisch-determinierter Behandlung [14].

Ziel des „LIFE“-Beobachtungsprogramms war es, die Beeinträchtigung, die Reflux-Patienten im Alltag erfahren, aufzuzeigen und unter Zuhilfenahme der GERD Impact Scale (GIS) zu zeigen, in welchem Ausmaß Patienten an Symptomen leiden bzw. inwieweit eine effiziente säuresuppressive Therapie die Symptomatik zu verbessern vermag.

■ Patienten und Methoden

Die vorliegende Anwendungsbeobachtung entspricht einer prospektiven, offenen, multizentrischen, nicht-interventionellen Studie, durchgeführt bei niedergelassenen Fachärzten. Die Patientenrekrutierung erfolgte im Rahmen einer routinemäßigen Konsultation, bei der Patienten mit neu aufgetretenen, typischen GERD-Symptomen in chronologischer Reihenfolge eingeschlossen wurden. Der erste Patient wurde am 05.01.2007 eingeschlossen, der letzte Patient am 26.11.2007.

Aufgrund der Symptome des Patienten und der Beurteilung gemäß GERD-Beeinträchtigungsskala wurde eine säuresuppressive Behandlung festgelegt; die verabreichten Therapien lagen jeweils im Ermessen des behandelnden Arztes. Erst danach und unabhängig davon erfolgte die Patientendokumentation im vorliegenden Beobachtungsprogramm. Die aktuelle

GERD-Symptomatik wurde vor Beginn der Studienmedikation für die vergangenen 7 Tage erhoben. Nach dieser Einschließungsuntersuchung (Visite 1) wurden eine Zwischenuntersuchung nach 2–3 Wochen (Visite 2) sowie eine Abschlussuntersuchung nach etwa 6–8 Wochen (Visite 3) beim behandelnden Arzt durchgeführt. Die Beurteilung der Säurekontrolle erfolgte ausschließlich mithilfe der erhobenen Fragen der Gerd Impact Scale. In dieser GERD-Beeinträchtigungsskala werden die Patienten zu ihren Symptomen und deren Einfluss auf ihr Alltagsleben befragt. Die Patienten geben an, wie oft sie an Refluxsymptomen leiden und wie diese ihren Schlaf, ihre Arbeit, ihr Essverhalten und ihr Sozialleben beeinträchtigen. Die Einnahme von rezeptfreien Medikamenten gegen Reflux-Symptome wird ebenso abgefragt. Eine von 4 möglichen Antworten („täglich“, „häufig“, „manchmal“, „nie“) wird angekreuzt, um zu beschreiben, wie oft die Symptome auftreten (Tab. 1).

■ Statistische Analyse

Alle Ergebnisse wurden deskriptiv-statistisch dargestellt. Es wurden Mittelwert, Standardabweichung, Median, Quartile, Minimum und Maximum oder Häufigkeiten tabelliert. Dem Design einer reinen Beobachtungsstudie entsprechend erfolgte keine statistische Hypothesenprüfung. Die durchgeführten statistischen Tests und die daraus resultierenden p-Werte sind daher in deskriptivem Sinne zu interpretieren. Fehlende Werte der Gerd Impact Scale wurden mittels LOCF- („last observa-

Tabelle 1: Gastrointestinale Symptome in den vergangenen 7 Tagen

In den vergangenen sieben Tagen...	täglich	häufig	manchmal	nie
1. Wie häufig sind bei Ihnen die folgenden Symptome aufgetreten:				
a. Schmerzen in der Brust oder hinter dem Brustbein?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
b. Brennendes Gefühl in der Brust oder hinter dem Brustbein?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
c. Aufstoßen von Mageninhalt oder saurer Geschmack im Mund?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
d. Schmerzen oder Brennen im Oberbauch?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
e. Halsschmerzen oder Heiserkeit, die auf Sodbrennen oder Säure-reflux zurückzuführen waren?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. Wie häufig konnten Sie aufgrund Ihrer Symptome nachts nicht gut schlafen?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. Wie häufig hinderten Sie Ihre Symptome daran, das zu essen oder zu trinken, was Sie mögen?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4. Wie häufig haben Sie Ihre Symptome daran gehindert, Ihrer Arbeit oder Ihren täglichen Aktivitäten richtig nachzugehen?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5. Wie häufig nahmen Sie zusätzlich zu den von Ihrem Arzt verordneten Medikamenten weitere Medikamente (wie verschreibungsfreie Antazida) ein?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Auswertung der GERD-Beeinträchtigungsskala:

- 9 Mal „nie“ angekreuzt = sehr gute Säurekontrolle
- 6–8 Mal „nie“ angekreuzt = gute Säurekontrolle
- 4–5 Mal „nie“ angekreuzt = mäßige Säurekontrolle
- 1–3 Mal „nie“ angekreuzt = schlechte Säurekontrolle
- 0 Mal „nie“ angekreuzt = sehr schlechte Säurekontrolle

Tabelle 2: Dosierung von Esomeprazol

	20 mg	40 mg	60 mg	80 mg
Einschluss	26,8 % (n = 161)	67,9 % (n = 408)	0,3 % (n = 2)	5,0 % (n = 30)
Kontrolle	34,6 % (n = 208)	55,8 % (n = 335)	0,2 % (n = 1)	4,0 % (n = 24)
Abschluss	43,3 % (n = 260)	30,4 % (n = 183)	0,2 % (n = 1)	1,2 % (n = 7)

tion carried forward“) Methode ergänzt, was in diesem Fall einem „Worst-case“-Szenario entspricht. Veränderungen der GIS über den Beobachtungszeitraum (3 Visiten) wurden mittels Friedman-Test und anschließenden multiplen Vergleichen nach Wilcoxon und Wilcox analysiert.

Ein Vergleich von kategorialen Daten zwischen den Kontrollzeitpunkten („shift tables“) erfolgte mittels Symmetrietest nach Bowker.

■ Ergebnisse

Demographische Daten

Ausgewertet wurden die Daten von 631 Patienten in 85 Zentren. 51,1 % der Patienten waren weiblich; das durchschnittliche Alter betrug 43,2 Jahre (16–91), das durchschnittliche Gewicht 77,6 kg (45,0–155 kg), der durchschnittliche BMI lag bei 26,4 (16,30–52,40).

Die für 2–3 Wochen nach Beginn vorgesehene Kontrolluntersuchung wurde durchschnittlich nach 18 Tagen vorgenommen, die Abschlussuntersuchung, geplant nach 6–8 Wochen, nach durchschnittlich 51 Tagen.

Bei ca. der Hälfte der Patienten (315; 49,8 %) wurde zur weiteren diagnostischen Abklärung bis zur Zwischenuntersuchung eine Endoskopie durchgeführt, zusätzlich bei 141 Patienten (22,3 %) im Zeitraum bis zur Abschlussuntersuchung.

Medikamentöse Intervention

Zu Beginn der Untersuchung wurden 601 Patienten (95,1 %) mit Esomeprazol behandelt, 31 Patienten (4,9 %) bekamen eine andere Therapie: andere PPI (Lansoprazol: n = 10; Pantoprazol: n = 9; Rabeprazol: n = 4; Omeprazol: n = 3) bzw. H₂-Antagonisten (Famotidin, Ranitidin: n = 3) (k. A.: 6,5 %; n = 2).

Die Dosierungen von Esomeprazol im Verlauf der Anwendungsbeobachtung sind in Tabelle 2 zusammengefasst.

Endoskopische Untersuchungen

Über den gesamten Beobachtungszeitraum wurden insgesamt 456 endoskopische Untersuchungen zur weiteren diagnostischen Abklärung vorgenommen, wobei die meisten Endoskopien bereits in den ersten 3 Wochen noch vor der Zwischenuntersuchung durchgeführt wurden. Endoskopien wurden tendenziell eher bei den Patienten durchgeführt, die am Beginn des Beobachtungsprogramms stärker durch die Symptome beeinträchtigt waren und in der GERD-Beeinträchtigungsskala schlechtere Werte für die Säurekontrolle aufwiesen. So ergab die Auswertung der GIS-Skala, dass nur 5,7 % der Pati-

enten, die endoskopiert wurden, bei der 1. Visite eine gute bzw. sehr gute Säurekontrolle und 76,5 % eine schlechte bis sehr schlechte Säurekontrolle aufwiesen.

Im Vergleich dazu ergab die Auswertung der GIS-Skala für die Patienten, bei denen keine Endoskopie durchgeführt wurde, bei der 1. Visite für 9,5 % der Patienten eine gute bzw. sehr gute Säurekontrolle und für 69,1 % eine schlechte bis sehr schlechte Säurekontrolle.

Die Ergebnisse der endoskopischen Befundung im Zeitraum bis zur Zwischen- und Abschlussuntersuchung sind in Tabelle 3 zusammengefasst. Alle endoskopischen Befunde sind angeführt, wobei individuelle Patienten mehr als einen Befund aufweisen konnten.

Begleitmedikation

Zu Beobachtungsbeginn standen 30,5 % (n = 193) der 632 eingeschlossenen Patienten unter einer zusätzlichen Medikation (wie z. B. Sucralfat, H₂-Antagonisten, Antibiotika zur Helicobacter pylori-Eradikation), die zum Zeitpunkt der Kontrolluntersuchung auf 25,6 % (n = 162) sowie nach der Abschlussuntersuchung auf 20,7 % (n = 131) gesenkt werden konnte.

Therapiewechsel

Zwischenuntersuchung

Von den ursprünglich auf Esomeprazol eingestellten Patienten (n = 601) nahmen 5,3 % (n = 32) einen Therapiewechsel bzw.

Tabelle 3: Endoskopie durchgeführt bis zur Zwischen-/Abschlussuntersuchung

	bis zur Zwischenuntersuchung	bis zur Abschlussuntersuchung
n	315/632 (49,84 %)	141/632 (22,3 %)
Gastritis*	n = 59/315 (18,7 %)	n = 18/141 (12,8 %)
Hiatushernie/Reflux	n = 55/315 (17,5 %)	n = 24/141 (17,0 %)
Barrett-Ösophagus	n = 4/315 (1,3 %)	n = 3/141 (2,1 %)
(Reflux-) Ösophagitis		
GERD (Grad: I–IV)	n = 153/315 (48,5 %)	n = 48/141 (34,0 %)
NERD	n = 16/315 (5,1 %)	n = 4/141 (2,8 %)
Ulcus ventriculi/präpyl., duodeni	n = 11/315 (3,5 %)	n = 2/141 (1,4 %)
Erosive Gastroduodenitis	n = 4/315 (1,3 %)	–
o. B./Besserung/Abheilung	n = 13/315 (4,1 %)	n = 40/141 (28,4 %)
Z. n. Fundoplicatio/toxische Gastropathie	–	n = 2/141 (1,4 %)

*leicht/akut/chronisch/diffus; hämorrhagisch/polypoid; B- und C-Gastritis; Pan- bzw. Corpusgastritis

GERD: gastroösophageale Refluxkrankheit; NERD: nicht-erosive Refluxkrankheit

Tabelle 4: Säuresuppressive Therapie im Untersuchungsverlauf

	Einschlussuntersuchung	Zwischenuntersuchung	Abschlussuntersuchung
Esomeprazol	95,1 % (n = 601)	92,3 % (n = 584)	86,6 % (n = 548)
Omeprazol	0,5 % (n = 3)	0,5 % (n = 3)	0,5 % (n = 3)
Pantoprazol	1,5 % (n = 9)	1,5 % (n = 9)	1,3 % (n = 8)
Lansoprazol	1,7 % (n = 10)	1,1 % (n = 7)	0,8 % (n = 5)
Rabeprazol	0,6 % (n = 4)	0,6 % (n = 4)	0,3 % (n = 2)
H ₂ -Antagonisten	0,5 % (n = 3)	–	–
keine Angaben	0,3 % (n = 2)	4,0 % (n = 25)	10,3 % (n = 65)
Eradikation	–	–	0,2 % (n = 1)

eine Modifikation ihrer Therapie vor (insgesamt 6,2 %; n = 39):

- Bei 12 (2 %) Patienten konnte die PPI-Dosis aufgrund des guten Ansprechens bzw. der Beschwerdefreiheit reduziert werden.
- Bei 16 (2,7 %) Patienten erfolgte aufgrund des Endoskopieergebnisses (erosive Refluxösophagitis) bzw. wegen Persistenz der Beschwerden eine Erhöhung der PPI-Dosis bzw. Verlegung des Applikationszeitpunkts.
- Bei 3 (0,5 %) Patienten wurde die Begleitmedikation abgesetzt bzw. geändert.
- Ein Patient wurde wegen zunehmendem Druckgefühl im Oberbauch bzw. Sodbrennen und Übelkeit auf einen anderen PPI umgestellt.

Von den ursprünglich 31 nicht mit Esomeprazol behandelten Patienten wurde bei 6 (19,4 %) Patienten die Therapie wegen geringer Wirksamkeit respektive unzureichender Symptomkontrolle auf Esomeprazol umgestellt.

Abschlussuntersuchung

Bei der Abschlussuntersuchung konnte erneut bei 4 % der insgesamt 632 bewerteten Patienten die Therapie modifiziert werden: 16 x wurde die Esomeprazol-Dosis reduziert bzw. Esomeprazol nur mehr bedarfsweise verabreicht; weitere 2 Patienten wurden auf Esomeprazol umgestellt; bei 2 Patienten erfolgte eine Umstellung auf eine andere bzw. zusätzliche Begleitmedikation; 2 Patienten wurden aufgrund eines H. pylori-Nachweises einer Eradikationstherapie unterzogen. Bei einem Patienten wurde die Esomeprazol-Dosis aufgrund mangelnder Wirksamkeit hinsichtlich der extraösophagealen Symptomatik erhöht.

Eine Auflistung der säuresuppressiven Medikation im Untersuchungsverlauf findet sich in Tabelle 4.

Ergebnisse der selbsterklärenden GERD-Beeinträchtigungsskala (GIS)

Im Rahmen dieser Anwendungsbeobachtung wurde die Befindlichkeit der Patienten bei jeder Visite mittels der GERD-Beeinträchtigungsskala (GIS) dokumentiert. Insgesamt hatten 92,6 % der Patienten (n = 632) bei der Einschlussuntersuchung eine mäßige bis sehr schlechte Symptomkontrolle, da diese die Kategorie „nie“ der 9 GIS-Fragen nur 5 x oder seltener ankreuzten. In weiterer Folge wurde die Symptomkontrolle signifikant verbessert. Bei der Zwischenuntersuchung etwa wiesen 67,1 % der Patienten eine sehr gute/gute Symptomkontrolle im Vergleich zum Ausgangswert von 7,5 % (p < 0,05) auf. Bei der Abschlussuntersuchung betrug der entsprechende Wert 94,7 % (p < 0,001 vs. Einschlussuntersuchung).

In der Gruppe der mit Esomeprazol behandelten Patienten (n = 601) fand sich bei der Zwischenuntersuchung bei >2/3 der Patienten eine sehr gute/gute Säurekontrolle (66,7 vs. 7,2 % bei Einschlussuntersuchung). Der Anteil der Patienten mit schlechter/sehr schlechter Säurekontrolle sank hingegen auf 12,3 vs. 74,5 % bei Einschlussuntersuchung (n = 74 vs. 448). Bis zur Abschlussuntersuchung konnte eine weitere, ebenfalls signifikante Verbesserung der Säurekontrolle erzielt werden (p < 0,05 vs. Zwischenuntersuchung, p < 0,001 vs. Einschlussuntersuchung): Insgesamt zeigte sich bei 94,8 % (n = 570) der Patienten unter Esomeprazol eine sehr gute bis gute Säurekontrolle, ein mäßiges Ergebnis war bei 3,5 % zu verzeichnen (n = 21), der Anteil der Patienten mit schlechter Säurekontrolle konnte auf 1,7 % (n = 10) vermindert werden (sehr schlecht: 0,0 %) (Abb. 1).

Demgegenüber stieg in der Gruppe jener Patienten, die mit anderen säuresuppressiven Therapien behandelt wurden (n = 31), der Anteil mit sehr guter/guter Säurekontrolle von 12,9 % bei Einschlussuntersuchung auf 90,3 % in der Abschlussuntersuchung (Zwischenuntersuchung: 74,2 %). Gemäß Abschlussuntersuchung betrug der Anteil mit mäßiger Säurekontrolle in dieser Patientengruppe 9,7 %, und es waren keine Patienten mehr mit schlechter Säurekontrolle zu verzeichnen.

Der Anteil der Patienten, die zwischen Einschluss- und Abschlussuntersuchung eine signifikante Verbesserung der Säurekontrolle erreichten, war unter Esomeprazol insgesamt höher als unter anderen säuresuppressiven Therapien (96,2 vs. 90,3 %).

War am Beginn des Beobachtungsprogramms die Säurekontrolle für die Patienten, bei denen eine Endoskopie durchgeführt wurde, tendenziell etwas schlechter, wiesen sie bei der Abschlussuntersuchung vergleichbare Werte in der GIS-Skala auf wie die Patienten, die nicht endoskopiert wurden. So wurde bei 39,7 % der Patienten, die endoskopiert wurden, eine sehr

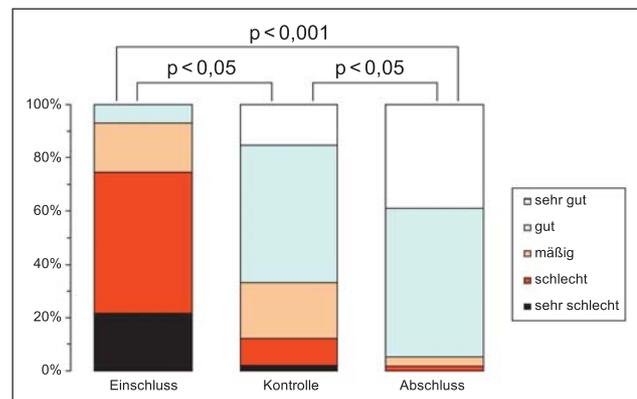


Abbildung 1: Symptomkontrolle laut GERD-Beeinträchtigungsskala (LOCF)

Tabelle 5: Symptomkontrolle unter Esomeprazol zum Zeitpunkt der Einschluss- (1), Zwischen- (2) und Abschlussuntersuchungen (3) (LOCF*)

	Visite	täglich	häufig	manchmal	nie
Brust-, retrosternaler Schmerz	1	11,3 %	30,9 %	33,6 %	24,1 %
	2	0,8 %	4,3 %	35,3 %	59,6 %
	3	0,3 %	0,3 %	17,5 %	81,9 %
Brennen, retrosternal/Brust	1	14,8 %	37,9 %	32,3 %	15,0 %
	2	1,5 %	5,2 %	36,3 %	57,1 %
	3	0,5 %	0,2 %	17,1 %	82,2 %
Aufstoßen, saurer Geschmack	1	22,5 %	39,9 %	28,3 %	9,3 %
	2	0,8 %	6,5 %	44,8 %	47,9 %
	3	0,3 %	1,0 %	29,3 %	69,4 %
Oberbauchbrennen, -schmerzen	1	15,0 %	33,9 %	38,8 %	12,3 %
	2	0,3 %	4,3 %	31,1 %	64,2 %
	3	0,2 %	0,7 %	14,5 %	84,7 %
Halsschmerzen/Heiserkeit infolge Reflux	1	10,5 %	19,8 %	33,9 %	35,8 %
	2	0,5 %	3,0 %	17,5 %	79,0 %
	3	0,3 %	0,7 %	5,7 %	93,3 %
Beeinträchtigter Schlaf	1	7,5 %	30,3 %	45,3 %	17,0 %
	2	0,3 %	2,0 %	32,6 %	65,1 %
	3	0,5 %	0,2 %	13,8 %	85,5 %
Umstellung Ess-, Trinkgewohnheiten nötig	1	6,7 %	31,9 %	39,4 %	22,0 %
	2	0,7 %	3,5 %	30,8 %	65,1 %
	3	0,3 %	0,5 %	9,2 %	90,0 %
Beeinträchtigung Alltag	1	1,8 %	9,3 %	39,8 %	49,1 %
	2	0,5 %	0,8 %	9,2 %	89,5 %
	3	0,2 %	0,2 %	2,3 %	97,3 %
Zusatzmedikamente (wie verschreibungsfreie Antazida)	1	4,2 %	20,6 %	32,1 %	43,1 %
	2	1,7 %	0,8 %	10,8 %	86,7 %
	3	0,2 %	0,2 %	2,3 %	97,3 %

*LOCF: Last Observation Carried Forward

gute und bei 54,3 % eine gute Säurekontrolle erzielt. Bei Patienten ohne Endoskopie ergab die Auswertung der GERD-Beeinträchtigungsskala bei der Abschlussvisite bei 38,5 % eine sehr gute und bei 56,9 % eine gute Säurekontrolle.

Die für Esomeprazol anhand der prädefinierten GIS-Fragen gezeigten Verbesserungen in der Symptomkontrolle nach der Einschluss-, Zwischen- und Abschlussuntersuchung sind in Tabelle 5 als prozentualer Anteil der Patienten in Relation zur Häufigkeit der Symptome zusammengefasst.

Sicherheit und Verträglichkeit

Im Verlauf der Untersuchung wurden bei insgesamt 4 Patienten unter Esomeprazol Nebenwirkungen (1 x Blähungen; 1 x Kopfschmerz, je 1 x Therapieabbruch infolge von Schwindel und Heiserkeit) dokumentiert, wobei keine der Nebenwirkungen als schwerwiegend zu bezeichnen war. Die Behandlung wurde bei der Abschlussuntersuchung bei 34 Patienten abgebrochen, davon bei 31 mit Esomeprazol behandelten Patienten (5,2 %) und bei 3 mit anderen Medikamenten behandelten Patienten (9,7 %). In der Mehrheit der Fälle (91,2 %; 31/34) wurde die Behandlung aufgrund weitgehender oder vollständiger Symptombefreiheit eingestellt.

Diskussion

Die vorliegende Anwendungsbeobachtung dokumentiert die Behandlung von Patienten mit säurebedingten Erkrankungen

in der täglichen klinischen Praxis. Die Patienten wurden basierend auf der Verdachtsdiagnose GERD entsprechend ihren Symptomen in die Untersuchung eingeschlossen. In der medikamentösen Therapie der Refluxerkrankung gelten Protonenpumpenhemmer als Mittel der ersten Wahl [15]. Im Rahmen des LIFE-Beobachtungsprogramms kamen PPI daher vorwiegend als säuresuppressive Therapie zum Einsatz, wobei im Beobachtungszeitraum nach Ermessen des Patienten und behandelnden Arztes die Medikation gesteigert, vermindert oder gewechselt/abgesetzt werden konnte.

Der überwiegende Anteil der Patienten war auf Esomeprazol, einen Vertreter der neuen Generation der PPI, eingestellt. Die Dosierung von Esomeprazol zu Beginn der Untersuchung lag bei > 2/3 der Patienten bei 40 mg, etwa 1/4 erhielt Esomeprazol 20 mg. Aufgrund der guten säuresuppressiven Wirkung von Esomeprazol und der dadurch verbundenen Verbesserung der Refluxsymptomatik war es am Ende des Beobachtungszeitraums möglich, die Dosierung bei einem Großteil der Patienten auf eine niedrigere Dosierung (20 mg einmal täglich [43 %: 260/601] bzw. im Sinne einer symptomorientierten Bedarfstherapie [12 %: 73/601]) zu reduzieren bzw. die Therapie mit Esomeprazol ganz zu beenden. Bei der Zwischenuntersuchung hatten 5,3 % der ursprünglich auf Esomeprazol eingestellten Patienten ihre Therapie verändert, in der Gruppe mit anderen Medikamenten taten dies 22,6 %, 1/4 davon aufgrund von unzureichendem Ansprechen bzw. schlechter Säurekontrolle. Nach der Abschlussuntersuchung war bei 3,7 % der Esomeprazol- und 9,7 % der Gruppe mit anderen Medikamenten eine Modifikation der Therapie zu verzeichnen, größtenteils betraf dies eine Dosisreduktion bzw. die nur mehr bedarfsweise Gabe von Esomeprazol, welches auch in niedriger Dosierung zu einer Verbesserung der Symptomatik führte.

Wenngleich die Kombination aus Symptom-Scores und endoskopischer Befundung die gastroösophageale Refluxerkrankung mit hoher Spezifität diagnostizieren kann [16], gewinnt das auf Patientenberichten basierende Management von Refluxerkrankungen in der medizinischen Grundversorgung zunehmend an Bedeutung. Über den gesamten Beobachtungszeitraum zeigte sich eine signifikante Verbesserung der mittels GERD Impact Scale evaluierten Symptomatik. Die Summe aller in der GIS gestellten Fragen resultierte in der Beurteilung der Säurekontrolle, die mit Esomeprazol von Beginn des Beobachtungszeitraums bis zur Abschlussuntersuchung signifikant (p < 0,001) verbessert werden konnte.

Die GIS stellt ein Instrument dar, welches über die von Patienten gewonnenen Informationen mittels strukturierter Fragebögen die Kommunikation zwischen Arzt und Patienten und daher die Primärversorgung verbessert [12]: Die Untersucher fanden ein auffälliges Ungleichgewicht zwischen den initial berichteten Symptomen und jenen nach spezifischen Fragestellungen. Fragebögen wie die GIS ermöglichen es den Befragten und ihren behandelnden Ärzten, detailliertere wertvolle Informationen zu ihrer Erkrankung zu generieren [17, 18].

Bei Beobachtungsbeginn wiesen 30,5 % der eingeschlossenen Patienten eine zusätzliche Medikation auf, die zum Zeitpunkt der Kontrolluntersuchung auf 25,6 % sowie nach der Abschlussuntersuchung auf 20,7 % vermindert werden konnte.

Neben der Verringerung von Zusatzmedikamenten konnte die erkrankungsbedingt beeinträchtigte Lebensqualität aufgrund der Verringerung der anhand der GIS-Parameter aufgezeigten Symptomatik wie (retrosternalen) Schmerzen, Halsschmerzen bzw. refluxbedingter Heiserkeit, Brennen in der Brust, Aufstoßen oder Oberbauchbrennen stark verbessert werden. Ferner berichteten die Patienten über eine deutliche Verbesserung von krankheitsassoziierten Schlafstörungen sowie der Beeinträchtigung ihrer Alltagsaktivitäten.

Gemäß einer endoskopischen Zwischenuntersuchung konnte bei etwa 1/3 der eingeschlossenen Patienten eine (Reflux-) Ösophagitis/GERD bzw. Reflux infolge Hiatus-Hernien festgestellt werden. Die vor der Abschlussuntersuchung bei einigen Patienten vorgenommene endoskopische Kontrolluntersuchung zeigte gegenüber der Erstbefundung auch histologisch eine Verringerung der (Reflux-) Ösophagitiden um 1/3. So konnte neben Besserung bzw. Abheilung bei insgesamt 40 Patienten auch die Anzahl von Ulzera verringert werden. Klinisch konnte eine Senkung der Refluxbeschwerden gezeigt werden.

Esomeprazol wurde aufgrund behandlungsassoziiierter Nebenwirkungen lediglich von einem Patienten abgesetzt, in den übrigen Fällen bestätigte Esomeprazol sein in anderen Untersuchungen demonstriertes gutes Verträglichkeitsprofil [19].

■ Relevanz für die Praxis und Fragen

- Protonenpumpenhemmer (PPI) sind eine effektive und gut verträgliche säuresuppressive Therapie, die bei Patienten mit gastroösophagealer Refluxkrankheit zu einer signifikanten Verbesserung der Säurekontrolle führt.
- Unter Esomeprazol, dem PPI mit der bislang stärksten antisekretorischen Aktivität, ist eine substanzielle Verbesserung der Refluxsymptomatik zu beobachten.
- Durch den Einsatz einer effizienten PPI-Therapie ist es möglich, nach der Akuttherapie die Dosierung bei einem Großteil der Patienten im Sinne einer symptomorientierten Bedarfstherapie zu reduzieren.

1. Wie hoch ist der Prozentsatz von Patienten mit sehr guter Symptomkontrolle nach Abschluss der Therapie mit Esomeprazol?

- a) 7,4 %
- b) 32,9 %
- c) 94,7 %

2. Wie häufig ist neben Esomeprazol eine Komedikation zur Symptomkontrolle notwendig?

- a) 15 %
- b) 21 %
- c) 45 %

3. In welchem Zeitraum nach Therapiebeginn trat klinisch relevante Symptombesserung ein?

- a) 3 Wochen
- b) 4 Wochen
- c) 5 Wochen

Lösung: 1a; 2b; 3a

Die aus dem „LIFE“-Patienten-Beobachtungsprogramm generierten Daten bestätigen die Effektivität und gute Verträglichkeit der Protonenpumpenhemmer, insbesondere von Esomeprazol als Säuresuppressionstherapie im Rahmen säurebedingter Refluxerkrankung bzw. anderer verwandter, mit Refluxsymptomen einhergehender Erkrankungen im oberen Gastrointestinaltrakt.

■ Kommentar von Prim. Univ.-Doz. Dr. Werner Weiss

Über den erfolgreichen Einsatz von Esomeprazol bei Refluxösophagitis gibt es zahlreiche prospektive, randomisierte Doppelblindstudien, die jeweils 2 Gastroskopien umfassen und eine Kontrollgruppe beinhalten. Insbesondere bei schweren Formen der Refluxösophagitis hat sich Esomeprazol gegenüber anderen Protonenpumpenhemmern als erfolgreich erwiesen. Das Ergebnis dieser Studien ist in [15] zusammengefasst. Eine Anwendungsbeobachtung hat eine grundsätzlich andere Zielsetzung. Es handelt sich dabei um eine prospektive, offene Studie ohne Vergleichsgruppe und ohne obligate Gastroskopien. Im Vordergrund steht die Zielsetzung der Beherrschung der Refluxsymptomatik im niedergelassenen Bereich. Als Parameter für die Erfolgsbeurteilung diente ein Fragebogen (GIS), der die typischen Refluxsymptome beinhaltet. Erfreulich ist, dass in diesen Score auch Halsschmerzen und Heiserkeit aufgenommen wurden, die immerhin in 64 % der Fälle angegeben worden sind. Wie der Studie zu entnehmen ist, war der Einsatz von Esomeprazol außerordentlich erfolgreich.

Im Folgenden seien einige Anmerkungen zu dieser Anwendungsbeobachtung gestattet: Das Durchschnittsalter der Patienten war mit 43,2 Jahren außerordentlich niedrig. Von den 631 ausgewerteten Patienten erhielten 601 Esomeprazol, die Kontrollgruppe mit 4,9 % ist so klein, dass keine Vergleiche gezogen werden sollten. Erfreulich hoch war der Prozentsatz der Patienten, der einer Gastroskopie unterzogen worden ist (72,1 %), obwohl dies vom Studiendesign her nicht verlangt wurde. Ebenso erfreulich ist die Tatsache, dass das Magenröntgen als Untersuchungsmethode bei Refluxsymptomatik offenbar auch im niedergelassenen Bereich sinnvollerweise nicht mehr zum Einsatz kommt.

Bei der Betrachtung der endoskopischen Ergebnisse kann man zusammenfassen, dass 160 Patienten (52,6 %) eine endoskopisch fassbare Refluxösophagitis aufwiesen, 144 (47,4 %) hatten eine endoskopisch negative Refluxkrankheit (NERD). Die Patienten mit Ulkus (n = 11) sollten eliminiert werden. Ein Barrettösophagus wurde bei 4 Patienten gefunden – eine erstaunlich geringe Zahl. Die Gastritis ist eine ausschließliche histologische Diagnose, eine Rückbildung unter PPI ist wenig wahrscheinlich. Die Begleitmedikation war am Beginn der Studie mit 30,5 % im bekannten Bereich, bei Abschluss der Studie mit 20,7 % doch erstaunlich hoch. Wünschenswert wäre die Erhebung von anderen Medikamenten gewesen, die sich negativ auf die Symptomatik im oberen Verdauungstrakt auswirken können (NSAR, ASS, SSRI). Die bei einem Teil der Patienten durchgeführte Verlegung des Applikationszeitpunkts muss insofern hinterfragt werden, als sich die Gabe von PPI ca. 30–60 Minuten vor den Mahlzeiten als grundsätzlich günstig erwiesen hat.

Zusammenfassend lässt sich jedoch festhalten, dass Esomeprazol im niedergelassenen Bereich bei gesicherter Refluxsymptomatik bei 95 % der Patienten eine sehr gute bis gute symptomatische Wirkung erzielt hat und dass bei $\frac{2}{3}$ der Patienten bereits nach 3 Behandlungswochen ein befriedigendes Ergebnis gesichert werden konnte. Die Nebenwirkungsrate war zu vernachlässigen. Nochmals betont werden sollte die erfreulich hohe Gastroskopiequote, eine Vorgangsweise, die wir propagieren, weil sie einerseits zum Nachweis der Refluxösophagitis und andererseits zur Diagnose eines Barretttsyndroms dient.

Anwendungsbeobachtung nach dem österreichischen Arzneimittelgesetz §2a; durchgeführt von AstraZeneca.

Literatur:

- Dent J, El-Serag HB, Wallander MA, Johansson S. Epidemiology of gastro-oesophageal reflux disease: a systematic review. *Gut* 2005; 54: 710–7.
- Liker H, Hungin AP, Wiklund I. Management of reflux disease in primary care: the patient perspective. *J Am Board Fam Pract* 2005; 18: 393–400.
- Wiklund I. Review of the quality of life and burden of illness in gastroesophageal reflux disease. *Dig Dis* 2004; 22: 108–14.
- Wiklund I, Talley NJ. Update on health-related quality of life in patients with gastroesophageal reflux disease. *Expert Rev Pharmacoeconomics Outcomes Res* 2003; 3: 341–50.
- Kulig M, Leodolter A, Vieth M, Schulte E, Jaspersen D, Labenz J, Lind T, Meyer-Sabellek W, Malfertheiner P, Stolte M, Willich SN. Quality of life in relation to symptoms in patients with gastro-oesophageal reflux disease – an analysis based on the ProGERD initiative. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 18: 767–76.
- Wiklund I, Carlsson J, Vakil N. Gastroesophageal reflux symptoms and well-being in a random sample of the general population of a Swedish community. *Am J Gastroenterol* 2006; 101: 18–28.
- Ronkainen J, Aro P, Storskrubb T, Lind T, Bolling-Sternevald E, Junghard O, Talley NS, Agreus L. Gastroesophageal reflux symptoms and health-related quality of life in the adult general population – the Kalixanda study. *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 23: 1725–33.
- Crawley JA, Schmitt CM. How satisfied are chronic heartburn sufferers with their prescription medications? Results of the Patient Unmet Needs survey. *JCOM* 2000; 7: 29–34.
- Lydeard S, Jones R. Factors affecting the decision to consult with dyspepsia: comparison of consulters and non-consulters. *J R Coll Gen Pract* 1989; 39: 495–8.
- Jones R, Ballard K. Healthcare seeking in gastro-oesophageal reflux disease: a qualitative study. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2008; 20: 269–75.
- Ducroté P, Liker HR. How do people with gastro-oesophageal reflux disease perceive their disease? Results of a multinational survey. *Curr Med Res Opin* 2007; 23: 2857–65.
- Jones R, Coyne K, Wiklund I. The gastro-oesophageal reflux disease impact scale: a patient management tool for primary care. *Aliment Pharmacol Ther* 2007; 25: 1451–9.
- De Korwin JD, Ducroté P, Vallot T. New-generation proton pump inhibitors: progress in the treatment of peptic acid diseases? *Presse Med* 2004; 33: 746–54.
- Giannini EG, Zentilin P, Dulbecco P, Vigneri S, Scarlata P, Savarino V. Management strategy for patients with gastro-oesophageal reflux disease: a comparison between empirical treatment with esomeprazole and endoscopy-oriented treatment. *Am J Gastroenterol* 2008; 103: 267–75.
- Gschwantler M, Weiss W, Brunner M, Gangl A, Häfner M, Huber WD, Knoflach P, Krejs G, Munda P, Peck-Radosavljevic M, Renner F, Schreiber F, Tilg H, Vogel W, Wolzt M, Wurzer H. Stellenwert von Protonenpumpenhemmern unter besonderer Berücksichtigung von Esomeprazol. *Fragen aus der Praxis. Update. Internationale Zeitschrift für ärztliche Fortbildung* 2008; 2: 3–12.
- Tefera L, Fein M, Ritter MP, Bremner CG, Crookes PF, Peters JH, Hagen JA, De Meester TR. Can the combination of symptoms and endoscopy confirm the presence of gastroesophageal reflux disease? *Am Surg* 1997; 63: 993–6.
- Little P, Dorward M, Warner G, Moore M, Stephens K, Senior J, Kendrick T. Randomised controlled trial of effect of leaflets to empower patients in consultations in primary care. *BMJ* 2004; 328: 441–4.
- Middleton JF, McKinley RK, Gillies CL. Effect of patient completed agenda forms and doctors' education about the agenda on the outcome of consultations: randomised controlled trial. *BMJ* 2006; 332: 1238–42.
- Gold BD, Gunasekaran T, Tolia V, Wetzler G, Conter H, Traxler B, Illueca M. Safety and symptom improvement with esomeprazole in adolescents with gastroesophageal reflux disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2007; 45: 520–9.

Univ.-Prof. Dr. med. Florian Schreiber

Geboren 1956. Medizinstudium in Graz, 1989 Facharzt für Innere Medizin, 1994 Facharzt für Gastroenterologie und Hepatologie sowie Intensivmedizin. 1996 Lehrbefugnis. 1997 ao. Universitätsprofessor.



Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere zeitschriftenübergreifende Datenbank

[Bilddatenbank](#)

[Artikeldatenbank](#)

[Fallberichte](#)

e-Journal-Abo

Beziehen Sie die elektronischen Ausgaben dieser Zeitschrift hier.

Die Lieferung umfasst 4–5 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Unsere e-Journale stehen als PDF-Datei zur Verfügung und sind auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

[Bestellung e-Journal-Abo](#)

Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

[Impressum](#)

[Disclaimers & Copyright](#)

[Datenschutzerklärung](#)